

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie**

Diplomová práce

**Osmolalita parenterálních přípravků. Sacharidy.
Osmolality of parenteral preparations. Saccharides.**

Lenka Mališová

2010

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a řádně citovány.“

Touto cestou bych ráda poděkovala PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Phd. za odborné vedení, ochotu a pomoc při sestavování této diplomové práce, za čas, který mi věnovala při konzultacích, za věcné připomínky k formování a obsahové stránce jednotlivých částí práce.

1 OBSAH

1	OBSAH	4
2	ÚVOD A CÍLE PRÁCE	5
3	PŘEHLED POUŽÍVANÝCH SYMBOLŮ	6
4	TEORETICKÁ ČÁST	7
4.1	Vnitřní prostředí	7
4.1.1	Regulace vnitřního prostředí	8
4.2	Parenterální přípravky	11
4.2.1	Místa parenterální aplikace	11
4.2.2	Obecné požadavky na parenteralia	12
4.2.3	Infuze	17
4.3	Osmotický tlak	21
4.3.1	Osmolalita	23
4.3.2	Osmolarita	24
5	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	27
5.1	Použitá zařízení	27
5.2	Použité suroviny	27
5.3	Sušení surovin	27
5.4	Příprava roztoků	27
5.5	Měření hustoty	28
5.6	Měření osmolality	29
5.7	Odhad osmolarity	29
6	VÝSLEDKY	30
7	DISKUSE	47
8	ZÁVĚRY	50
9	SOUHRN	52
10	SUMMARY	53
11	POUŽITÁ LITERATURA	54

2 ÚVOD A CÍLE PRÁCE

Parenterální přípravky jsou určeny k aplikaci mimo trávicí trakt. Mohou být podány pacientovi v bezvědomí, kdy nelze podat léčivé přípravky orálně. Na přípravu parenteralií jsou kladeny přísné požadavky. Jedním z nich je osmotický tlak srovnatelný s tlakem tělesných tekutin. Osmotický tlak vyjadřuje míru přijatelnosti infuzí. Nadměrná infuze hypertonické nebo hypotonické kapaliny by mohla vést ke komatu a smrti.

U velkoobjemových parenterálních přípravků je osmotický tlak vyjádřen jako osmotická koncentrace, osmolarita (mOsmol/l) nebo osmolalita (mOsmol/kg). Infuzní roztoky by měly být označovány hodnotou osmolarity.

Pracovním úkolem diplomové práce bylo vypracovat literární rešerši zaměřenou na parenterální přípravky a jejich osmolaritu. V experimentální části práce změřit hustotu vodných roztoků glukosy a fruktosy v rozsahu koncentrací $0,1 - 1,0 \text{ mol/l}$ (molarita) a $0,1 - 1,0 \text{ mol/kg}$ (molalita) v závislosti na teplotě v rozsahu $15 - 40^\circ\text{C}$. Cílem práce je vyjádřit závislost hustoty roztoků na teplotě a na koncentraci při 20°C . S využitím průměrné hustoty roztoků při 20°C formulovat vztahy pro vzájemný převod mezi molaritou a molalitou. Změřit osmolalitu roztoků a využít tři různé metody pro odhad osmolarity, posoudit jejich přesnost a shodu s měřenou osmolalitou.

3 PŘEHLED POUŽÍVANÝCH SYMBOLŮ

Zkratka veličiny	Název veličiny	Jednotka
Π	osmotický tlak	Pa
R	universální plynová konstanta	$\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
T_a	absolutní teplota	K
c	molarita	mol/l
n	počet iontů vzniklých v roztoku	
h	hustota roztoku	kg/m^3
m	molalita	mol/kg
φ	molální osmotický koeficient	1
ΔT	snížení teploty tuhnutí	°
K_k	molální kryoskopická konstanta vody	$= 1,86 \text{ K}\cdot\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$
c_{os}	osmolarita	mOsmol/l
m_{os}	osmolalita	mOsmol/kg
w	hmotnost látky v roztoku	g
V_g	parciální specifický objem	ml/g
M_r	molekulová hmotnost	g/mol
h_m	hustota molálního roztoku	g/cm^3
h_c	hustota molárního roztoku	g/cm^3
T	teplota	°C
f	konverzní faktor	

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 *Vnitřní prostředí*

Vodní a iontová rovnováha určuje významným způsobem stálost vnitřního prostředí organismu. Každý živý organismus existuje jako otevřený nebo polootevřený systém, který umožňuje komunikaci svého vnitřního prostředí s prostředím zevním, organismus obklopujícím. Vnitřní prostředí navíc umožňuje distribuci a pohyb látek uvnitř organismu. Podílí se na zajištění stability organismu, na stálosti koncentračních spádů, stabilitě iontových rovnováh, stabilitě osmolality a stabilitě pH. Dynamická stálost prostředí se označuje termínem homeostáza.

Základem vnitřního prostředí je tělesná voda. Průměrný podíl celkové tělesné vody (CTV) na tělesné hmotnosti je rozdílný mezi oběma pohlavími a mění se v průběhu věku. V dětství je výrazně vyšší, ve stáří klesá. U novorozenců tvoří CTV asi 3/4 tělesné hmotnosti (75 - 78%), během 1 - 2 let poklesá zastoupení vody na hodnoty, které nacházíme u dospělých. Dospělí muži mají průměrný podíl CTV na tělesné hmotnosti asi 62 %, ženy poněkud menší, asi 55 %.¹ Hodnoty jsou velmi individuální a jsou výrazně závislé na množství celkového tělesného tuku. Tuková tkáň má relativně nižší podíl vody, proto u obézních je podíl CTV na tělesné hmotnosti menší.

Celková tělesná voda je v organismu rozdělena do kompartmentů. Největší podíl tvoří intracelulární tekutina (ICT). ICT tvoří u dospělých lidí asi 40% celkové tělesné hmotnosti (tj. asi 2/3 celkové tělesné vody). Hlavním kationem je K^+ , jehož koncentrace v ICT je kolem 140-160 mmol/l. Podstatně nižší je v ICT koncentrace Na^+ (10-14 mmol/l) a Mg^+ (13-35 mmol/l). Hlavní aniony představují proteiny a hydrogenuhličitany (bikarbonáty, 7-10 mmol/l). Extracelulární tekutina (ECT) tvoří u dospělých lidí přibližně 20% celkové tělesné hmotnosti (tj. asi 1/3 celkové tělesné vody). Tvoří ji zejména voda v plazmě (5% hmotnosti) a v intersticiálním prostoru (intersticiální tekutina-IST, tvoří 15% hmotnosti). Další extracelulární tekutinu představuje voda

v lymfatickém systému, pojivové a kostní tkáni. Hlavní kation ECT je Na^+ , jehož koncentrace je asi 140 mmol/l.¹ Extracelulární tekutina je díky osmotickým podmíněným přesunům vody v komunikaci s dvojnásobně větším prostorem intracelulárním. Extracelulární tekutina je také současně v prostoru, kde probíhá proces sekrece a resorpce tekutin z trávicího traktu.

Intersticiální tekutina (IST) je část extracelulárního prostoru. Distribuci tekutin mezi IST a plazmou přes kapilární stěnu popisuje Starlingův zákon.¹ Rovnováhu zajišťuje vyšší koncentrace anionů Cl^- a HCO_3^- v porovnání s plazmou. Naopak koncentrace kationtů Na^+ a K^+ je vyšší v plazmě (tab. 1)¹

Tabulka 1: Iontové složení intracelulární tekutiny (ICT), intersicia (IST) a plazmy (PV)

Iont	jednotka	ICT	IST	PV
Na^+	mmol/l	10-14	132	140
K^+	mmol/l	140-160	4,0	4,4
Cl^-	mmol/l	3-4	108	105
HCO_3^-	mmol/l	7-10	30	23-25
Ca celkové	mmol/l	0	2,3	2,4
Fosfát	mmol/l	*	1-2	0,9-1,4
Mg celkové	mmol/l	13(až 35)	0,8	0,8
Proteiny (náboje)	mmol/l	70-100	<1	15

* $\text{HPO}_4^{2-} \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ v ICT kolem 11 mmol/l, fosfokreatin kolem 45 mmol/l

4.1.1 Regulace vnitřního prostředí

Normální fyziologické mechanismy regulující příjem a vylučování vody jsou závislé na osmotickém tlaku. Normální hodnoty osmolality plazmy jsou 275-295 mmol/kg.¹ Osmolalita je identická ve všech tělesných kompartmentech (za podmínek ustáleného stavu), voda se redistribuuje tak, aby tuto podmínku zajistila. Podstatou homeostázy vody a iontů je objemová stálost efektivního arteriálního objemu. K regulaci dochází pomocí tří základních regulačních

mechanizmů, kterými jsou sympatikus, antidiuretický hormon (vazopresin) a renin–angiotenzin–aldosteron.¹ Uvedené regulační mechanismy mohou při různých onemocněních selhávat, mohou se samy tlumit nebo jsou naopak vyřazeny některé autoregulace.

Jestliže v těle nastane stav nedostatku vody, to znamená, že ztráty vody z těla (např. potem, močí aj.) nejsou vůbec nahrazovány, nebo nedostatečně, stane se extracelulární tekutina hypertonickou. Na vzestup osmolality již o 1% reagují osmoreceptory, které jsou umístěny v hypotalamu.² Ty zapříčiní zvýšení hladiny ADH (antidiuretického hormonu nebo též vazopresinu) ze zadního laloku hypofýzy. ADH se pak naváže na V_2 –receptory sběracích kanálků ledvin (jde o specializované buňky vybavené aquaporiny). ADH tím vylučování vody sníží. Současná hypertonicita likvoru vyvolá prostřednictvím centrálních osmoreceptorů v hypotalamu pocit žízně. Osmotický práh pocitu žízně se pohybuje kolem plazmatické osmolality 285 mmol/kg.¹ Naopak při nadbytku vody, kdy příjem hypotonické tekutiny sníží osmolalitu extracelulární tekutiny, vede tento signál k útlumu výdeje ADH a vodní diuréze, která do 1 hodiny opět normalizuje osmolalitu plazmy. Jestliže člověk vypije velmi rychle příliš velké množství tekutin, může nastat intoxikace vodou (nevolnost, zvracení, šok).² Příčinou je osmolalita plazmy, která silně klesne ještě dříve, než se může uplatnit utlumení výdeje ADH.

Příjem chloridu sodného je za normálních okolností 8–15 g/den.² Aby zůstal obsah sodíku v těle konstantní (od něj se pak odvíjí objem extracelulární kapaliny), musí ledviny stejné množství chloridu sodného za den vyloučit. Na této regulaci se podílí především systém renin–angiotenzin. Prahová hodnota krevního tlaku, od které stoupá sekrece reninu, může být zvýšena prostřednictvím α_1 a β_1 receptorů sympatiku. Renin, který vzniká v ledvinách, přeměňuje angiotenzinogen (který vzniká v játre) na angiotenzin I.³ Enzym angiotenzin konvertáza z angiotenzinu I vytvoří angiotenzin II. Jeho působením se zvýší sekrece aldosteronu v kůře nadledvin. Oba hormony–aldosteron i angiotenzin II podporují přímo nebo nepřímo opětovný vzestup

krevního tlaku, ten pak normalizuje uvolňování reninu. Angiotenzin II má silné vazokonstrikční účinky, v hypotalamu zvyšuje sekreci ADH a žízeň, podněcuje resorpci Na^+ v proximálním tubulu a v kůře nadledvin stimuluje syntézu aldosteronu.² Aldosteron zvyšuje reabsorpci sodíku účinkem na distální tubulus a sběrný kanálek v ledvinách za současného zvýšení exkrece draslíkových a vodíkových iontů. Tím se zvýší objem extracelulární tekutiny a osmotický tlak. Synergistický účinek žízně a ADH zajišťuje individuálně dobře reprodukovatelnou regulaci osmolality plazmy¹.

Jeden z nejvíc obtížných problémů v klinické medicíně je právě udržování přiměřené rovnováhy mezi objemem extracelulární a intracelulární tekutiny u těžce nemocných pacientů.

Význam osmotického tlaku

Osmotický tlak určuje fyziologickou přijatelnost mnoha roztoků, užívaných pro terapeutické a nutriční účely. Tělní tekutiny mají osmotický tlak roven 0,9% roztoku chloridu sodného. Tento osmotický tlak je považován za izotonický.

Velmi důležitá je znalost osmotického tlaku intravenózních infuzí velkého objemu vysoce koncentrovaných nutričních roztoků. Nadměrná infuze hypertonické kapaliny vede k široké škále komplikací jako je hyperglykémie. Když koncentrace glukosy v plazmě překročí renální prahovou hodnotu, nastane glykosurie. Toto vede k osmotické diuréze. Jestliže příjem tekutin není zachován, velká ztráta vody a elektrolytů způsobí celkovou dehydrataci. Pohyb vody ven z mozkové tkáně způsoben osmotickým gradientem, může vést k případnému komatu. Také může nastat tromboflebitida, zástava srdce a cerebrální hemorhagie. Tento stav je spojen s častou mortalitou. Naopak nadměrná infuze hypotonické kapaliny může způsobit otok červených krvinek, hemolýzu, zvýšení extracelulárního objemu, které vede k oběhovému přetížení.

⁴ Proto je velmi důležitá přesná znalost osmotického tlaku parenterálních přípravků.

4.2 Parenterální přípravky

Parenterální přípravky jsou léčivé formy, které jsou určeny k podání mimo trávicí trakt. Mohou být podány také pacientovi, který nemůže léčivé přípravky užívat orálně (to může být způsobeno např. špatnou absorpcí nebo nestabilitou léčivé látky po orálním podání), ve stavu bezvědomí, jsou podávány za účelem rychlého vyrovnání objemové a elektrolytové nerovnováhy. Parenteralia lze podávat přímo do cílené tkáně nebo k vytvoření lokalizovaného účinku.⁵

Rozlišujeme tyto druhy parenteralií: injekce, infuze, koncentrát pro injekce a intravenózní infuze, prášky pro injekce a intravenózní infuze a implantáty.⁶

Injekce jsou sterilní přípravky malého objemu (nejčastěji 1-20ml), které jsou aplikovány jako roztok, suspence nebo emulze injekční jehlou. Mohou být jednodávkové nebo vícedávkové. Upřednostňujeme však jednodávkovou formu, protože vícedávkové přípravky musí obsahovat protimikrobní přísadu.

Infuze jsou sterilní nepyrogenní vodné roztoky nebo emulze, které jsou aplikovány kanylou ve větším než 100 ml objemu. Infuze nesmí obsahovat protimikrobní látky.

Koncentráty pro injekce nebo intravenózní infuze jsou sterilní roztoky určené na injekci nebo infuzi po zředění předepsaným objemem rozpouštědla před aplikací.

Prášky pro injekce a intravenózní infuze jsou tuhé sterilní látky nebo směsi látek naplněné do konečných obalů, ve kterých po přidání předepsaného objemu sterilní kapaliny vytvářejí čirý roztok.

Implantáty jsou jednodávkové sterilní tuhé přípravky, vhodné na umístění pod kůži nebo do tkáně chirurgickým zásahem. Slouží k dlouhodobému uvolňování léčivé látky.

4.2.1 Místa parenterální aplikace

Parenteralia jsou aplikovány na různá místa, podle požadované rychlosti nástupu účinku léčivé látky a délky jeho trvání. Rozlišujeme tyto místa aplikace: intramuskulární (i.m.-podání do svalu), intravenózní (i.v.-podání

přímo do krevního oběhu) a subkutánní (s.c.-aplikace do podkoží). Omezeně se používají i další místa aplikace. např. intradermální a intramedulární.⁵

4.2.2 Obecné požadavky na parenteralia

Pro přípravu parenterálních přípravků platí přísná kritéria. Parenteralia musí být sterilní, apyrogenní, izotonické, nebo přibližně izotonické, musí mít přibližnou fyziologickou hodnotu pH, musí být stabilní během uskladnění, nesmí obsahovat žádné nečistoty a reagovat s obalem, v němž jsou uchovávány.⁷

Sterilita

Parenteralia musí být sterilní. Parenteralia musí tedy vyhovovat zkoušce na sterilitu, která se provádí kultivací živných půd za aseptických podmínek.⁸ Sterilizace se provádí u vodných parenteralií v parním autoklávu, u olejových injekcí horkovzdušnou sterilizací.

Apyrogenita

Pyrogeny dělíme na endogenní a exogenní. Pokud bychom podali parenterálně tyto pyrogeny člověku nebo zvířeti, došlo by u nich do dvou hodin k vzestupu teploty.⁷ Exogenní pyrogenní látky vznikají většinou rozpadem těl mikroorganismů (gramnegativních bakterií, hub nebo virů).⁵ Endogenní pyrogeny vznikají rozkladem těla vlastních buněk. Pyrogenní látky nesmí být přítomny v objemech větších než 15 ml. Přítomnost pyrogenů se ověřuje zkouškou vzestupu rektální teploty u králíka po i.v. aplikaci pyrogenů. Tato zkouška má však značné nevýhody a nedělá se, pokud je požadována zkouška na bakteriální endotoxiny. Zkouška na bakteriální endotoxiny se provádí na lyzátu amoebocytů (LAL). Přítomné endotoxiny lyzát koagulují. Přípravek vyhovuje, pokud koncentrace endotoxinů nepřekročí limit (standard).

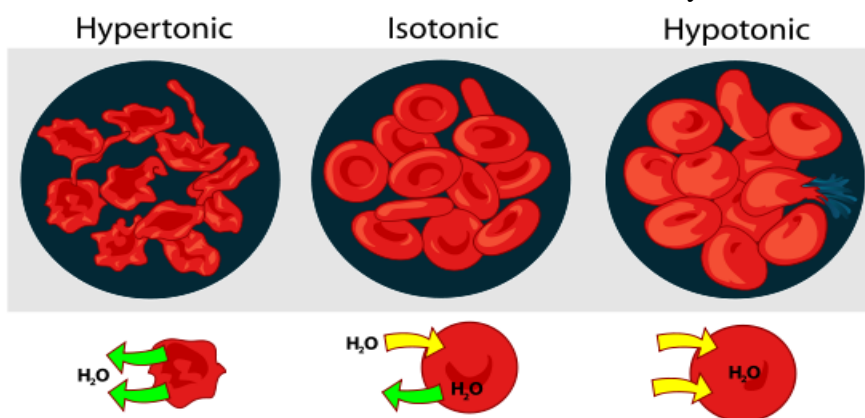
Izotonizace

Vodné parenteralia musí být izotonické nebo přibližně izotonické vzhledem k tělním tekutinám. Jestliže se osmotický tlak injekce nebo zejména infuze výrazně odlišuje od osmotického tlaku krevní plazmy (aplikovaný roztok je hypotonický nebo hypertonický), projeví se to při intramuskulárním podání bolestivostí, popř. vznikem nekróz, při intravenózním přívodu porušením krvinek nebo vznikem trombů.⁶ Hypoosmotické roztoky mají hodnoty nižší než 286 mOsmol/kg, hyperosmotické naopak vyšší hodnoty než 286 mOsmol/kg. Pokud bychom aplikovali hypotonický roztok, došlo by k hemolýze, což je děj, který je nevratný. Při aplikaci většího množství hypertonického roztoku dojde naopak k plazmolýze (hemoptýze), která je však vratná (když se krvinka dostane zpět do normálního osmotického prostředí).⁶

U injekčních roztoků musí být osmotický tlak přizpůsoben způsobu parenterální aplikace. S.c. a i.m. podané injekce musí být izotonické, i.v. však mohou být i přiměřeně hypertonické.

V případě infuzí mohou být hypertonické roztoky využívány jako osmotická diuretika (mannitol) nebo k léčbě mozkových edémů (30% močovina).

Obrázek 1: Vliv osmotického tlaku na červené krvinky.⁹



Acidita parenteralí

Fyziologická hodnota pH krve leží v rozmezí 7,30-7,45.⁷ Je udržována čtyřmi pufrovacími systémy: kyselina uhličitá/bikarbonát, proteiny plasmy,

primární/sekundární fosfáty a hemoglobin/oxyhemoglobin. Přičemž poslední systém je nejdůležitější. Harmonizace vodných parenterálií je často ze stabilitních důvodů nemožná. Rozlišujeme roztoky izohydrické (izoacidní), jejichž hodnota pH je upravena na fyziologickou hodnotu a euhydrické (euacidní), u nichž ze stabilitních důvodů není možné pH upravit přesně na fyziologickou hodnotu.

Intravenózně podané injekční roztoky mohou být z důvodu stability účinné látky euacidní. Pokud podáme injekci dostatečně pomalu, umožníme tak pufrovacím systémům krve rychlou úpravu na fyziologické pH. Pro i.m. a s.c. podání musí být roztoky izoacidní. Potřebné pH je nastaveno pomocí kyseliny nebo louhu a leží mezi hodnotami 4,0-9,0. Pro i.v. roztoky je pH v rozmezí mezi 3,0-10,5 a upravujeme ho pomocí pufrů.⁷

Infuzní roztoky, jejichž pH přímo ovlivňuje acidobazickou rovnováhu, se neupravují.

Čirot parenterálií

Roztoky musí být čiré (průzračné), nesmí obsahovat žádné cizorodé částice.⁶ Přítomné mechanické nečistoty by mohly zapříčinit embolii, tvorbu granulomů nebo jiné komplikace. Hodnotí se kontaminace cizorodými částicemi vizuálně, pomocí mikroskopu nebo blokováním světla. Mikroskopické hodnocení se provádí u málo čirých, viskózních přípravků (jako jsou emulze, lipozomy aj.)

Označování přípravků

Obsah léčiv se uvádí v hmotnostně objemové koncentraci: množství léčivé látky v mg v jednotce objemu (ml). Suché injekce se označují množstvím léčivé látky. Infuze jsou označeny množstvím léčivé látky v objemu 1000 ml. Vzhledem k tomu, že mají určitý osmotický účinek, vyjadřuje se také jejich osmotická koncentrace (mOsmol/l). U parenterálních roztoků určených pro umělou výživu se udává jejich energetická hodnota, energetický obsah. Vypočítává se z energetické hodnoty sacharidů (17,16 kJ/g), aminokyselin (20,93 kJ/g), ethanolu (28,36 kJ/g), tuků (38,94 kJ/g).⁶

Formulace přípravků

Jako rozpouštědlo se nejčastěji používá voda, která musí být podle lékopisu označena jako "voda na injekci". Jestliže je účinná látka ve vodě nerozpustná, nestabilní nebo chceme připravit lék s prodlouženým uvolňováním, musíme použít přísadu jiného rozpouštědla.

Jako s vodou mísitelné rozpouštědlo se nejčastěji používá ethanol do 20%, glycerol do 30%, propylenglykol a makrogol 300 do 50%, jako lipofilní rozpouštědlo se používají oleje rostlinného původu jako je arašídový, olivový, sezamový aj.⁷ Nebo také polosyntetické mastné kyseliny, u níž je ovšem nevýhodou vyšší viskozita. Nasycené polosyntetické estery, jako nasycené triglyceridy s C₈-C₁₂ mastnými kyselinami jsou vhodnější, díky jejich nižší viskozitě, vyšší chemické stabilitě vůči sterilizaci horkým vzduchem a také lepším rozpouštěcím vlastnostem. Například jsou vhodné pro steroidní hormony a vitamíny rozpustné v tucích.⁷

Nevodná rozpouštědla musí vyhovovat těmto požadavkům: musí mít vhodné fyzikální vlastnosti, nízkou viskozitu, toxikologickou nezávadnost, lokální snášenlivost, chemickou snášenlivost s účinnou a pomocnou látkou, musí být farmakologicky indiferentní, fyziologicky snesitelná (nedráždivá, nevyvolávající alergické reakce) a také snesitelná s krví.⁷

Formulace injekčních přípravků

Jako pomocné látky se k injekčním přípravkům přidávají: látky pro zlepšení rozpustnosti, látky k izotonizaci, pufrů, antioxidantů, konzervačních přísad aj.

Jako izotonizační přísada se nejčastěji používá chlorid sodný, glukosa, mannitol, glycerol a propylenglykol. Pufrovací přísady udržují vhodnou hodnotu pH v balených přípravcích. Můžeme je rozdělit podle rozsahu jejich hodnoty pH a hodnoty pK_a. Např. citronanový, octanový, fosforečnanový aj. Volbou určitého pufru můžeme ovlivnit rozpustnost léčiva a osmotický tlak. Protimikrobní látky zabraňují sekundární kontaminaci vícedávkových injekcí.

Nepřidávají se k léčivým látkám, které již mají určitý protimikrobní účinek a k parenteralním velkým objemům. Nejčastěji používané protimikrobní přísady jsou uvedeny v tabulce č. 2 ¹⁰

Tabulka 2: Protimikrobní látky ¹⁰

Protimikrobní látka	Koncentrace (%)
benzylalkohol	1-2
chlorbutanol	0,3-0,5
chlorkresol	0,1-0,3
methylyparaben	0,2

Antioxidanty chrání léčivou látku před nežádoucí oxidací. Můžeme je rozdělit na primární a sekundární. Primární antioxidanty se oxidují snáze než léčivá látka.(tab. 3) Sekundární antioxidanty mají podpůrný účinek. Sekundárním antioxidantem je např. kyselina citronová, kyselina edetová a edetan disodný.

Tabulka 3: Antioxidanty ¹¹

prostředí	Antioxidant	Koncentrace (%)
hydrofilní	kyselina askorbová	0,1
	Cystein	0,5
	siřičitan sodný	0,2
	hydrogensiřičitan sodný	0,2
	disiřičitan sodný	0,15
lipofilní	Tokoferoly	0,5
	butylhydroxyanizol	0,02
	butylhydroxytoluen	0,02
	nordihydroguajaretová kyselina	0,01

Tenzidy zvyšují solubilizaci léčiv a zajišťují stabilitu emulzí nebo suspenzí. Používají se především neionogenní tenzidy-polysorbát 80, estery sorbitanu nebo lecitin.

4.2.3 Infuze

Infuze jsou sterilní, nepyrogenní vodné roztoky nebo emulze (o/v) s vodou pro injekce jako hlavní složkou.

Jsou to parenteralia, která jsou balená a podávána ve velkých objemech.

Jsou podávány v objemech > 100 ml intravenózně kanylou. Musí vyhovovat zkoušce na bakteriální endotoxiny nebo zkoušce na pyrogenní látky. Jsou vždy jednodávkové a neobsahují tedy žádné protimikrobní přísady. Infuze jsou vodné roztoky, které obsahují velké množství pomocných látek, které mají po aplikaci do cévního řečiště terapeutický efekt.

Infuze můžeme rozdělit podle způsobu použití: na infuzní roztoky určené k parenterální výživě (zajišťují přívod sacharidů, aminokyselin, tuků, vitamínů a minerálů), pro osmotickou terapii, k odvodnění tkání, k parenterální dialýze při insuficienci ledvin. Infuze se také používají jako náhrada krve, krevních derivátů a tělních tekutin při nadměrných ztrátách. Ve formě intravenózních infuzí se podávají elektrolyty, sacharidy, aminokyseliny a koloidy.⁶

Roztoky elektrolytů

Roztoky elektrolytů můžeme rozdělit na izoiontové, hypoiontové, hyperiontové a koncentráty na injekce nebo intravenózní infuze.⁶

Koncentráty na injekce a intravenózní infuze jsou hyperiontové roztoky, které se připravují v čase potřeby pro konkrétního pacienta.

Izoiontové roztoky obsahují přibližně stejné množství iontů, jako je v extracelulární tekutině. Jsou to fyziologické ionty jako je chlorid sodný, draselný, vápenatý a hořečnatý nebo metabolizované molekuly (octan, mléčnan), které ovlivňují hydrataci organismu (poměr ECT a ICT tekutiny) a acidobazickou rovnováhu. Mezi tyto infuzní roztoky patří Hartmanův, Ringer-laktátový roztok a Ringerův roztok. Ringerův roztok obsahuje sodné, draselné,

vápenaté ionty a chloridy. V tom je jeho nevýhoda, protože okyseluje organismus. Součástí Ringer-laktátova roztoku je mléčnan sodný, který tento okyselující účinek zmírňuje.⁶ Z něho pak přidáním hořečnatých iontů je vytvořen Hartmannův roztok. Tyto roztoky se používají hlavně ke korekci alkalózy a izotonické dehydratace. (tab. 4)

Tabulka 4: Infusní roztoky elektrolytů⁶

Roztok	Na⁺	K⁺	Ca²⁺	Cl⁻	mléčnan	Osmolarita (mOsmol/l)
chlorid sodný 0,9%	154			154		308
Ringerův	147	4	23	155		308
Hartmannův	131	5	4	112	28	278
Darrowův plný	120	36		104	52	312

Hypoiontové roztoky obsahují 1/2 až 1/6 iontů roztoků izoiontových. Na izotonickou koncentraci jsou upravené glukosou, fruktosou nebo sorbitolem. Jsou to tzv. roztoky zavodňovací nebo také „ledvinové startéry“, které se používají především při hypertonické dehydrataci. Např. roztok chloridu sodného (2/3) s glukosou (1/3).⁶

Hyperiontové roztoky obsahují ionty ve vyšší koncentraci, než jakou má extracelulární tekutina. Zde patří roztok chloridu sodného, který je nazýván fyziologickým, což je v rozporu s obsahem Na⁺ a Cl⁻ v extracelulární tekutině. Používá se při metabolické alkalóze, protože má okyselující účinek. Mléčnan sodný a hydrogenuhličitan sodný se používají ke korekci acidózy. Darrowův roztok nebo Darrowův roztok s glukosou se používá ke korekci ztrát draslíku.⁶

Roztoky pro peritoneální dialýzu

Elektrolytové roztoky obsahují ionty v koncentraci srovnatelné s krevní plazmou a odstupňované množství glukosy, která určuje koncentrační spád a rychlost přestupu kapaliny přes membránu. Slouží k odstranění iontů a produktů metabolismu, k dodání potřebných živin a iontů, k dehydrataci organismu.

Roztoky sacharidů

Tabulka 5: Roztoky sacharidů⁸

ČL 2009	Koncentrace (g/l)	Látková koncentrace	Osmolarita (mOsmol/l)	Energetická hodnota (kJ/l)
Glucosi infusio	50	0,28	277	858
	100	0,56	555	1716
	200	1,11	1110	3432
	400	2,22	2220	6864
Mannitoli infusio	100	0,55	549	
	150	0,82	819	
	200	1,1	1092	

Roztoky sacharidů jsou izotonické nebo hypertonické roztoky glukosy (5, 10, 20, 40%), fruktosy (5, 10, 20%), sorbitolu (5, 10, 20, 40%), xylitolu (5, 10%). (tab.5). Tyto roztoky sacharidů se používají při parenterální výživě jako energetický zdroj. Samotné je lze podávat jen krátkodobě (1-3 dny), při dlouhodobé parenterální výživě je nutný přívod aminokyselin a tuků.

Hypertonické roztoky nemetabolizujících se sacharidů se používají jako osmotická diuretika. Např. 10-15% roztoky mannitolu, 20-40% roztoky sorbitolu. 30-50% močovina se používá k léčbě edému mozku.⁶

Roztoky pro totální parenterální výživu

Jsou určené k dlouhodobé parenterální výživě, zajišťující úpravu energetického deficitu a doplnění stopových prvků a vitamínů. Jsou složeny z hypertonických roztoků sacharidů, aminokyselin a tuků.

Roztoky aminokyselin

Dnes se používá směs čistých L-aminokyselin, které organismus využívá beze zbytku. (D-formy se používají jen omezeně, protože se málo absorbují v tubulech ledvin.) Obsahují podíl esenciálních, semiesenciálních a asistujících aminokyselin. Roztoky aminokyselin musí být sestaveny tak, aby byla mezi nimi zachována acidobazická rovnováha. Musí být také udržována pozitivní dusíková bilance, proto jsou tyto roztoky hypertonické.

Parenterální emulze

Jedná se o mikroheterogenní emulze olejů o/v. Tyto emulze slouží jako zdroj energie nebo jako vehikulum lipofilních léčivých látek. Jako klasické emulze jsou složeny z vnitřní fáze, vnější fáze a emulgátoru. Vnitřní fáze (olejová) může být složena ze sojového, sezamového, kukuřičného nebo kokosového oleje nebo triglyceridů. Kapénky vnitřní fáze musí mít rozměr 0,2-0,5 μ m.¹²(Kdyby byly větší než 0,5 μ m, hrozilo by riziko vzniku embolie.) Vnější fáze (vodná) je tvořena izotonickým roztokem glycerolu nebo sorbitolu. Jako emulgátor je vhodný vaječný nebo sojový lecitin, popř. vhodný poloxamer.

Plazmaexpandery

Zajišťují udržení nebo obnovení intravazálního objemu při úrazech nebo při chirurgických operacích, nahrazují deficit krevních bílkovin (osmoticky aktivní části makromolekul váží vodu a udržují onkotický tlak v krevním řečišti). Velikost molekuly ovlivňuje renální exkreci a dobu účinku. Do skupiny koloidních osmotických plazmatických náhrad patří dextrany, deriváty želatiny a hydroxyethylškrob. V současnosti se upřednostňuje hydroxyethylškrob.

4.3 Osmotický tlak

Jestliže dva roztoky o různé koncentraci částic jsou odděleny semipermeabilní membránou, voda začne přecházet přes membránu z roztoku s nižší koncentrací do roztoku s vyšší koncentrací, dokud se koncentrace nevyrovnají. Pohyb vody je závislý na koncentraci obou roztoků a na druhu semipermeabilní membrány.⁴ Tento pohyb vody je označován termínem osmosa a tlak, potřebný k zastavení tohoto pohybu, se nazývá osmotický tlak.

Semipermeabilní membrána, jinak také polopropustná membrána, propouští pouze některé látky, a to buď některé molekuly, nebo jen některé ionty. Semipermeabilní membrány můžeme rozdělit na dva základní typy: membrány osmoticky aktivní a membrány iontově selektivní. Osmoticky aktivní membrány jsou charakterizované tím, že přes membránu prochází celé molekuly vody. Pro molekuly ostatních látek a také pro všechny ionty je membrána nepropustná. Přechod molekul vody přes membránu je řízen rozdílem osmotických tlaků na obou stranách membrány. Osmoticky aktivní jsou téměř všechny buněčné membrány a to jak u rostlin, tak i u živočichů.

Osmotický tlak je závislý pouze na počtu částic v roztoku, nikoliv na jeho vlastnostech. Celkový počet částic je určen mírou disociace látky rozpuštěné v roztoku (solutu). Osmotický tlak roztoku je takový tlak, který by mělo látkové množství částic rozpuštěné látky, kdyby bylo přítomno v témže objemu v podobě ideálního plynu. Tento princip určování osmotického tlaku vyjadřuje Van't Hoffův zákon. Pro osmotický tlak (π) platí:

$$\pi = R \cdot T_a \cdot c \cdot n \quad (1)$$

R.....universální plynová konstanta ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)

T_aabsolutní teplota (K)

c.....molární koncentrace rozpuštěné látky-molarita (mol/l)

n.....Van't Hoffův opravný koeficient, který zohledňuje osmotický účinek disociujících se látek. Je to počet iontů, které vznikly v roztoku disociací.

V literatuře je značen jako (i).¹³

Pro neelektrolyty platí $n=1$, zatímco pro silné elektrolyty, u kterých se předpokládá úplná disociace, je Van't Hoffův opravný koeficient (n) roven počtu vzniklých iontů. (Např. pro chlorid sodný je $n=2$, pro chlorid vápenatý je $n=3$ apod.) V případě slabých elektrolytů s neúplnou disociací je Van't Hoffův opravný koeficient silně závislý na koncentraci roztoku. Můžeme jej spočítat z disociační konstanty elektrolytu, nebo jej můžeme vyhledat v tabulkách.

Jestliže se stejná částice s větší energií srazí s částicí s menší energií, odevzdá jí tím část své energie a jejich energie se tak vyrovnají. Větší částice mají větší hmotnost a pohybují se nižší rychlostí, zatímco menší částice se pohybují větší rychlostí. Dalo by se tedy říct, že energie, kterou má částice, když udeří na membránu, je stejná pro částice všech velikostí. Tedy každá částice v roztoku bez ohledu na její hmotnost vyvíjí na membránu přibližně stejně velký tlak. Proto faktor, který určuje osmotický tlak, je koncentrace roztoku z hlediska počtu částic a ne z hlediska hmotnosti rozpuštěných látek.¹⁴

Pro ideální roztok, to je roztok, ve kterém je molekula rozpuštěné látky kompletně obklopena rozpouštědlem, takže přidání rozpouštědla nevede k žádné další interakci mezi rozpuštěnou látkou a přidaným rozpouštědlem, je osmotický tlak (π) přímo úměrný jeho molalitě (m).¹⁵

$$\pi = (h \cdot R \cdot T_a / 1000) m \quad (2)$$

hhustota roztoku (kg/m^3)

mmolalita roztoku (mol/kg)

V reálném roztoku, kde mohou částice spolu navzájem interagovat, je osmotický tlak vyjádřen rovnicí:

$$\pi = (h \cdot R \cdot T_a / 1000) \sum n \cdot m \cdot \phi \quad (3)$$

Φmolální osmotický koeficient

Molální osmotický koeficient udává počet interakcí mezi ionty v roztoku. V ideálním roztoku k žádným interakcím nedochází, proto zavádíme molální osmotický koeficient, který slouží jako korektor reálného roztoku od vlastností ideálního roztoku. Jeho hodnota závisí na koncentraci rozpuštěných látek v roztoku, jejich chemických vlastnostech a iontovém charakteru. S rostoucí

koncentrací jeho hodnota klesá. Hodnota molálního osmotického koeficientu může být určena experimentálně měřením snížení bodu tuhnutí u různých molálních koncentrací. U farmaceuticky zajímavých koncentrací je jeho hodnota menší než 1.

Osmotický tlak může být vyjádřen osmotickou koncentrací rozpuštěných látek jako osmolalita (mOsmol/kg) nebo osmolarita (mOsmol/l)

4.3.1 Osmolalita

Osmolalita m_{os} (mOsmol/kg) vyjadřuje celkové množství osmoticky aktivních částic rozpuštěných v 1kg rozpouštědla.¹⁵

$$m_{os} = \sum n \cdot m \cdot \phi \quad (4)$$

Víme, že osmotický tlak nesouvisí s povahou rozpuštěné látky, záleží však na počtu částic, které v roztoku vznikly.¹⁶ Počet vzniklých částic neovlivňuje pouze osmotický tlak, ale i jiné vlastnosti roztoku. Jsou to tzv. koligativní vlastnosti roztoku. Mezi ně je řazen osmotický tlak, snížení tenze par, snížení teploty tuhnutí a zvýšení bodu varu. Roztoky látek, které mají stejné koligativní vlastnosti, jsou navzájem izotonické.

Teoreticky by všechny čtyři koligativní vlastnosti mohly být použity k měření osmolality. Nejjednodušší metoda, která je také nejčastěji používána je založena na principu měření snížení teploty tuhnutí (ΔT) pomocí osmometru.

$$\Delta T = K_k \cdot m_{os} \quad (5)$$

Kde K_k je molální kryoskopická konstanta vody, která je rovna $1,86 \text{ K} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$, tj. 1 mol jakéhokoliv roztoku bude mít kryoskopickou hodnotu $1,86 \text{ K} \cdot \text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$.¹⁵

Měření snížení bodu tuhnutí osmometrem

Osmometr se skládá ze zařízení, které zajišťuje chlazení nádoby během měření, mixéru, jenž míchá vzorek a systému měřící teplotu. Tento systém obsahuje elektrický odpor, který je citlivý na teplotu (termistor) a přístroj pro běžné měření proudu nebo měření rozdílu potenciálů, který má stupnici pro snížení teploty nebo přímo pro osmolalitu.

Na začátku měření se změří vzorek vody, který se zchladí pod bod tuhnutí (-5°C až -8°C) až na bod krystalizace. Zmrazení je vyvoláno vibrátorem. Během krystalizace se uvolní skupenské teplo tání a teplota vody vzroste a dosáhne bodu tuhnutí (0°C). Poté je měřen vzorek. Vzorek se zchladí až na bod krystalizace, následovně se uvolní skupenské teplo tání a teplota vzorku stoupne na bod tuhnutí vzorku. Osmolalita se odečte přímo na přístroji nebo se vypočítá ze snížení teploty tuhnutí.¹⁷

Obrázek 2: Semi-microosmometr Typ Dig. L¹⁸



Osmometry, které měří snížení tenze par, jsou stejně přesné jako osmometry měřící snížení bodu tuhnutí. Mají však určitou nevýhodu. V současnosti jimi nelze měřit těkavé látky jako je např. ethanol a jsou tedy i méně používané.

Osmometry mohou mít také využití v biofarmaceutickém určení míry vázání léčiva na makromolekuly v krvi jako je albumin, v chemických syntézách (v určení hmotnosti sloučenin) a při určení chemické kinetiky (průběh reakcí, které zahrnují změny v počtu molekul).¹⁴

4.3.2 Osmolarita

Osmolarita c_{os} (mOsmol/l) vyjadřuje celkové množství osmoticky aktivních částic rozpuštěných v 1 litru roztoku. Nemůže být měřena, ale je vypočítána teoreticky (6)⁸ nebo z naměřené hodnoty osmolality (7)¹⁵.

$$c_{os} = n \cdot c \quad (6)$$

cmolarita (mol/l)

Výpočet podle USP vyžaduje vyjádření V_g , což je speciální specifický objem dané látky v roztoku (ml/g), který vyjadřuje objem 1g látky. Přidáme-li do

kapaliny určitého objemu 1g dané látky, objem se zvýší. Rozdíl, o který se tento objem zvýší, je roven Vg .

$$c_{os} = \frac{1000m_{os}}{(1000/h + \sum w \cdot Vg)} \quad (7)$$

hhustota roztoku (kg/m^3)

whmotnost látky v roztoku (g)

m_{os}osmolalita (mOsmol/kg)

Jiná metoda, kterou lze určit osmolaritu, je na základě výpočtu koncentrace vody v roztoku z jeho hustoty h a hmotnosti látky v roztoku.¹⁹

$$c_{os} = m_{os} \cdot (h - w) \quad (8)$$

Stejně jako je daný vztah mezi molalitou a osmolalitou, existuje vztah mezi molaritou a osmolaritou, na jehož základě by bylo také možné určit osmolaritu.¹⁶

$$\frac{m}{m_{os}} = \frac{c}{c_{os}} \quad (9)$$

Osmolarita a osmolalita se liší, neboť jestliže máme stejnou hmotnost dané látky, kterou rozpustíme v prvním případě v 1 kg rozpouštědla a v druhém případě v 1litru rozpouštědla, potom v druhém případě je roztok koncentrovanější, neboť v případě prvního roztoku rozpuštěná látka přispěla ke zvětšení objemu a tím se roztok naředil. Osmolalita je termodynamicky přesněji vyjádřena, protože koncentrace roztoku vyjádřena na základě hmotnosti je teplotně nezávislá. Zatímco na základě objemu kolísá spolu s teplotou, což je způsobeno teplotní expanzí roztoku.⁴

Teoreticky vypočítána osmolarita (podle vztahu 6) nesouhlasí s výsledkem naměřené osmolality. Osmolalita a osmolarita se mohou v některých případech lišit o 20% a více. Tyto rozdíly mohou mít vážný klinický dopad. Tělní tekutiny mají poměrně nízké koncentrace iontů a relativně konstantní teplotu. Rozdíl mezi osmolalitou a osmolaritou je asi 0,5 mOsmol při pokojové teplotě a 1,0 mOsmol při 37°C.¹⁴ Termíny osmolarita a osmolalita jsou často

nesprávně zaměňovány a celkem běžně se vyjadřuje osmolalita nesprávně v jednotkách mOsmol/l.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Použitá zařízení

Hustoměr DMA 4500 M, Anton Paar GmbH, Rakousko

Automatický semi-microosmometr Knauer, Německo

Analyzátor vlhkosti MA 30, Sartorius Group, Německo, d = 0,001g

Váhy ACCULAB, Sartorius Group, Německo, d = 0,01g,

Analytické váhy KERN ABJ 120-4M, KERN & Sohn GmbH, Německo, d = 0,1mg

Mikropipeta Eppendorf, 20-200 µL

5.2 Použité suroviny

Ultra čistá voda, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Glukosum, ČL 2005, Kulich Pharma, s.r.o., Hradec Králové

Fruktosum, p.a., Penta, Chrudim

5.3 Sušení surovin

Obsah vlhkosti v použitých surovinách jsem měřila na analyzátoru vlhkosti. Podle lékopisné zkoušky stanovení vlhkosti jsem si navázila cca 0,500 - 1,000 g látky a sušila při zvolené teplotě (glukosu při 70°C, fruktosu při 90°C) do konstantní hmotnosti. Přístroj umožňuje stanovení obsahu vlhkosti v %. Suroviny odpovídaly požadavkům ČL na obsah vlhkosti.

5.4 Příprava roztoků

Všechny roztoky studovaných látek byly připraveny v koncentraci 0,1 - 1,0 mol/kg (molalita) resp. mol/l (molarita).

Potřebné množství látky se určí pomocí vztahu:

$$w = Mr \cdot m \text{ resp. } w = Mr \cdot c \quad (10)$$

w.....navážka látky (g)

Mr.....molekulová hmotnost látky (g/mol)

Příprava roztoků v molální koncentraci (mol/kg)

Navážila jsem 1,0 kg čištěné vody na analytických vahách. Zvlášť jsem si navážila potřebné množství látky, které jsem postupně, za stálého míchání kvantitativně rozpustila. Nakonec jsem přidala zbytek vody a roztok promísila.

Příprava roztoků v molární koncentraci (mol/l)

Navážila jsem potřebné množství látky na analytických vahách, které jsem po částech kvantitativně rozpustila v části čištěné vody 20 °C teplé. Roztok jsem převedla do odměrné baňky o objemu 1,0 litru a doplnila čištěnou vodou 20 °C teplou po rysku.

5.5 Měření hustoty

Asi 15 minut před začátkem měření jsem zapnula hustoměr. Zkontrolovala jsem kalibrační hodnoty pro hustotu vzduchu a vody. Po té jsem měřící celu propláchla pomocí injekční stříkačky měřeným vzorkem a naplnila jsem ji asi 1ml vzorku tak, aby uvnitř měřící cely nevznikla žádná bublina. Nastavila jsem si zvolenou teplotu měření. Hustotu každého roztoku v molární (h_c) nebo molální (h_m) koncentraci jsem měřila 5x při teplotách 15, 20, 25, 30, 35 a 40°C. Na konci měření jsem měřící celu promyla čištěnou vodou, profoukla vzduchem a vysušila. Cela je úplně vysušená tehdy, rovná-li se hustota při 20°C hustotě vzduchu, což je 0,00119 g/ml.

Naměřené výsledky jsem zaznamenala do tabulky, vypočítala průměrnou hodnotu a směrodatnou odchylku (SD). Pro jednotlivé studované látky jsou průměrné hodnoty shrnuté v tab. 6 - 9. Závislost hustoty na teplotě pro jednotlivé koncentrace roztoků jsem popsala rovnicemi kvadratické regrese, které jsou uvedeny v tab. 10 - 13 .

Vliv teploty na hustotu roztoků různých koncentrací je zobrazen na obr. 3, 4, 6 a 7.

Vliv molality (mol/kg) a molarity (mol/l) na hustotu při 20° je zobrazen na obr. 5 pro glukosu a na obr. 8 pro fruktosu.

5.6 Měření osmolality

Osmometr by měl být zapnutý vždy minimálně 15 minut před začátkem měření.

Přístroj vyžaduje kalibraci pomocí kalibračních roztoků chloridu sodného o osmolalitě 100, 200, 300, 400, 500, 600 a 700 mOsmol/kg. Složení kalibračních roztoků uvádí tabulka v ČL 2009 (tab.2.2.35-1).⁸ Z naměřených hodnot jsem vypočítala kalibrační rovnici.

$$y = 0,995929 \cdot x + 0,45 \quad (11)$$

kde y je naměřená osmolalita a x je vypočítaná osmolalita (m_{os}).

Před každým měřením jsem přístroj pomocí ultra čisté vody kalibrovala na hodnotu 0 mOsmol/kg a pomocí standardního roztoku chloridu sodného na hodnotu 400mOsmol/kg. Standardní roztok byl připraven rozpuštěním 12,687g chloridu sodného v 1kg vody. Po kalibraci jsem si připravila měřený roztok a pipetou odebrala 0,15 ml do měřicí zkumavky, kterou jsem opatrně nasunula na měřicí hlavu přístroje. Poté jsem spustila měření. Ukončení měření je hlášeno zvukovým signálem a vytisknutím výsledku. Zjištěné hodnoty osmolality (mOsmol/kg) jsem přepočítala podle kalibrační rovnice.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 18 a na obrázku 9 a 10.

5.7 Odhad osmolarity

Hodnoty naměřené osmolality byly porovnány s odhady osmolarity podle rovnic 6 - 8, výsledky jsou uvedeny v tabulce 19 a 20.

Pro odhad podle rovnice (8) jsem použila průměrné hustoty molárních roztoků při 20°C. Pro využití rovnice (7) je nutné určit V_g , který vyjadřuje objem 1g látky. Lze ho určit z celkového objemu roztoku, navážky látky a objemu vody v roztoku. Pro výpočet objemu roztoku jsem využila průměrnou hustotu molárních roztoků při 25°C. Z rozdílu objemu roztoku a objemu vody získáme potřebný objem látky, který vydělíme její navázkou. Objem vody jsem určila jako podíl navážky vody (1,0 kg) k hustotě vody při 25°C $(0,9971)^{21}$. Tento objem je vždy stejný a činí 1002,9 ml.

6 VÝSLEDKY

Tabulka 6: Hustota roztoků glukosy v molální koncentraci (mol/kg); v závorce uvedeny hodnoty směrodatné odchylky ($SD \cdot 10^{-6}$)

m (mol/kg)	Teplota (°C)					
	15	20	25	30	35	40
0,1	1,0060 (8,9)	1,0051 (13,4)	1,0039 (22,4)	1,0024 (11,0)	1,0008 (13,4)	0,9990 (20,5)
0,2	1,0127 (16,4)	1,0117 (8,9)	1,0105 (11,0)	1,0090 (11,0)	1,0074 (32,1)	1,0055 (51,5)
0,3	1,0192 (0)	1,0182 (11,0)	1,0169 (27,0)	1,0155 (24,9)	1,0138 (112,0)	1,0118 (314,0)
0,4	1,0256 (0)	1,0246 (22,4)	1,0233 (33,6)	1,0218 (18,7)	1,0201 (98,1)	1,0180 (167,0)
0,5	1,0318 (5,5)	1,0307 (5,5)	1,0294 (40,4)	1,0278 (0)	1,0261 (23,9)	1,0239 (78,4)
0,6	1,0380 (13,0)	1,0368 (16,4)	1,0354 (5,5)	1,0338 (23,9)	1,0319 (175,0)	1,0298 (208,0)
0,7	1,0439 (4,5)	1,0428 (55,0)	1,0415 (35,8)	1,0399 (7,1)	1,0381 (34,2)	1,0361 (90,7)
0,8	1,0497 (4,5)	1,0486 (73,1)	1,0472 (0)	1,0456 (4,47)	1,0439 (78,3)	1,0418 (287,0)
0,9	1,0554 (4,5)	1,0542 (57,2)	1,0529 (0)	1,0513 (153,0)	1,0496 (54,8)	1,0476 (4,5)
1,0	1,0611 (8,4)	1,0598 (102,0)	1,0584 (7,1)	1,0567 (123,0)	1,0550 (24,9)	1,0529 (301,0)

Tabulka 7: Hustota roztoků glukosy v molární koncentraci (mol/l); v závorce uvedeny hodnoty směrodatné odchylky ($SD \cdot 10^{-6}$)

c (mol/kg)	Teplota (°C)					
	15	20	25	30	35	40
0,1	1,0060 (4,5)	1,0051 (5,5)	1,0039 (8,9)	1,0025 (16,4)	1,0009 (0)	0,9989 (119,0)
0,2	1,0130 (4,5)	1,0120 (10,0)	1,0108 (16,4)	1,0093 (18,7)	1,0077 (10,0)	1,0058 (11,0)
0,3	1,0199 (8,4)	1,0189 (4,5)	1,0176 (0)	1,0161 (11,4)	1,0144 (20,5)	1,0125 (72,8)
0,4	1,0268 (0)	1,0258 (22,4)	1,0245 (4,5)	1,0230 (5,5)	1,0213 (39,4)	1,0194 (5,5)
0,5	1,0337 (0)	1,0326 (0)	1,0313 (38,3)	1,0297 (5,5)	1,0280 (18,2)	1,0261 (16,7)
0,6	1,0407 (5,5)	1,0395 (25,1)	1,0381 (16,4)	1,0365 (40,9)	1,0347 (32,7)	1,0328 (53,9)
0,7	1,0475 (4,5)	1,0463 (19,5)	1,0449 (0)	1,0433 (5,5)	1,0415 (55,4)	1,0394 (124,0)
0,8	1,0543 (4,5)	1,0531 (51,5)	1,0517 (5,5)	1,0500 (13,0)	1,0483 (98,4)	1,0463 (109,0)
0,9	1,0611 (5,5)	1,0598 (63,1)	1,0583 (35,8)	1,0567 (14,1)	1,0548 (103,0)	1,0528 (242,0)
1,0	1,0679 (4,5)	1,0666 (102,0)	1,0651 (30,5)	1,0634 (4,5)	1,0615 (55,4)	1,0594 (16,4)

Tabulka 8: Hustota roztoků fruktosy v molální koncentraci (mol/kg); v závorce uvedeny hodnoty směrodatné odchylky ($SD \cdot 10^{-6}$)

m (mol/kg)	Teplota (°C)					
	15	20	25	30	35	40
0,1	1,0061 (8,9)	1,0051 (4,5)	1,0039 (0)	1,0025 (5,5)	1,0008 (4,5)	0,9990 (17,9)
0,2	1,0130 (27,7)	1,0119 (11,0)	1,0107 (0)	1,0092 (19,2)	1,0075 (65,0)	1,0056 (8,4)
0,3	1,0194 (137,0)	1,0185 (5,5)	1,0172 (69,5)	1,0157 (17,3)	1,0139 (20,7)	1,0121 (24,5)
0,4	1,0261 (16,4)	1,0251 (24,9)	1,0237 (4,5)	1,0222 (12,2)	1,0204 (13,0)	1,0184 (34,9)
0,5	1,0326 (13,4)	1,0315 (25,1)	1,0301 (8,4)	1,0284 (4,5)	1,0266 (28,8)	1,0245 (7,1)
0,6	1,0389 (39,6)	1,0376 (8,9)	1,0362 (4,5)	1,0346 (46,7)	1,0327 (7,1)	1,0307 (57,2)
0,7	1,0449 (34,2)	1,0437 (82,5)	1,0423 (25,1)	1,0406 (39,6)	1,0387 (13,0)	1,0366 (61,6)
0,8	1,0510 (21,9)	1,0497 (25,9)	1,0482 (29,5)	1,0465 (7,1)	1,0445 (45,3)	1,0424 (78,4)
0,9	1,0567 (45,1)	1,0554 (18,7)	1,0540 (0)	1,0522 (44,9)	1,0502 (8,9)	1,0481 (94,7)
1,0	1,0624 (30,0)	1,0612 (55,9)	1,0597 (43,2)	1,0578 (18,2)	1,0558 (8,4)	1,0537 (23,5)

Tabulka 9: Hustota roztoků fruktosy v molární koncentraci (mol/l); v závorce uvedeny hodnoty směrodatné odchylky ($SD \cdot 10^{-6}$)

c (mol/kg)	Teplota (°C)					
	15	20	25	30	35	40
0,1	1,0062 (5,5)	1,0052 (10,0)	1,0041 (0)	1,0026 (0)	1,0009 (99,0)	0,9991 (108,0)
0,2	1,0133 (11,0)	1,0123 (0)	1,0110 (0)	1,0095 (13,0)	1,0078 (13,0)	1,0078 (0)
0,3	1,0203 (33,6)	1,0193 (42,8)	1,0181 (32,9)	1,0166 (11,0)	1,0148 (30,3)	1,0126 (175,0)
0,4	1,0274 (17,9)	1,0263 (8,9)	1,0250 (0)	1,0234 (25,9)	1,0216 (21,9)	1,0196 (31,1)
0,5	1,0334 (20,7)	1,0333 (41,5)	1,0319 (8,4)	1,0303 (27,0)	1,0284 (94,5)	1,0264 (129,0)
0,6	1,0414 (26,1)	1,0403 (69,9)	1,0389 (58,6)	1,0373 (33,9)	1,0354 (76,0)	1,0334 (129,0)
0,7	1,0486 (184,0)	1,0472 (32,9)	1,0457 (4,5)	1,0440 (46,4)	1,0421 (42,4)	1,0400 (137,0)
0,8	1,0555 (103,0)	1,0541 (43,4)	1,0526 (36,5)	1,0508 (15,8)	1,0488 (146,0)	1,0467 (111,0)
0,9	1,0624 (31,3)	1,0612 (133,0)	1,0598 (0)	1,0580 (47,2)	1,0561 (98,1)	1,0539 (111,0)
1,0	1,0693 (43,8)	1,0681 (77,7)	1,0666 (68,6)	1,0648 (80,4)	1,0628 (91,7)	1,0605 (234,0)

Tabulka 10: Regresní rovnice pro odhad hustoty z molální koncentrace roztoků glukosy při 20°C

m (mol/kg)	Rovnice regrese	R ²
0,1	$h_m = 1,007495 - 4,507143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,313571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_m = 1,014316 - 4,457143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,2 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,3	$h_m = 1,02063 - 4,935714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 2,310714 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,4	$h_m = 1,027223 - 4,928571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,241429 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,5	$h_m = 1,0335 - 5,035714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,835 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_m = 1,039916 - 4,921429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,606429 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,7	$h_m = 1,04579 - 4,664282 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,689286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,8	$h_m = 1,051855 - 4,25 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,070714 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,9	$h_m = 1,057704 - 3,957143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,361429 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
1,0	$h_m = 1,063674 - 3,771429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,177143 \cdot 10^{-4} \cdot T$	0,9999

Tabulka 11: Regresní rovnice pro odhad hustoty z molální koncentrace roztoků glukosy při 20°C

m (mol/kg)	Rovnice regrese	R ²
0,1	$h_c = 1,007319 - 5,0 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 9,857143 \cdot 10^{-6} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_c = 1,014712 - 4,321429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,963571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,3	$h_c = 1,021645 - 4,5 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,867143 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,4	$h_c = 1,028766 - 4,207143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,0637857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,5	$h_c = 1,03587 - 4,114286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,068571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_c = 1,043271 - 3,564286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,199643 \cdot 10^{-4} \cdot T$	0,9999
0,7	$h_c = 1,049771 - 4,335714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,559286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,8	$h_c = 1,056822 - 3,821429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,1005 \cdot 10^{-4} \cdot T$	0,9999
0,9	$h_c = 1,063726 - 3,921429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,170643 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
1,0	$h_c = 1,070609 - 3,935714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,222786 \cdot 10^{-4} \cdot T$	0,9999

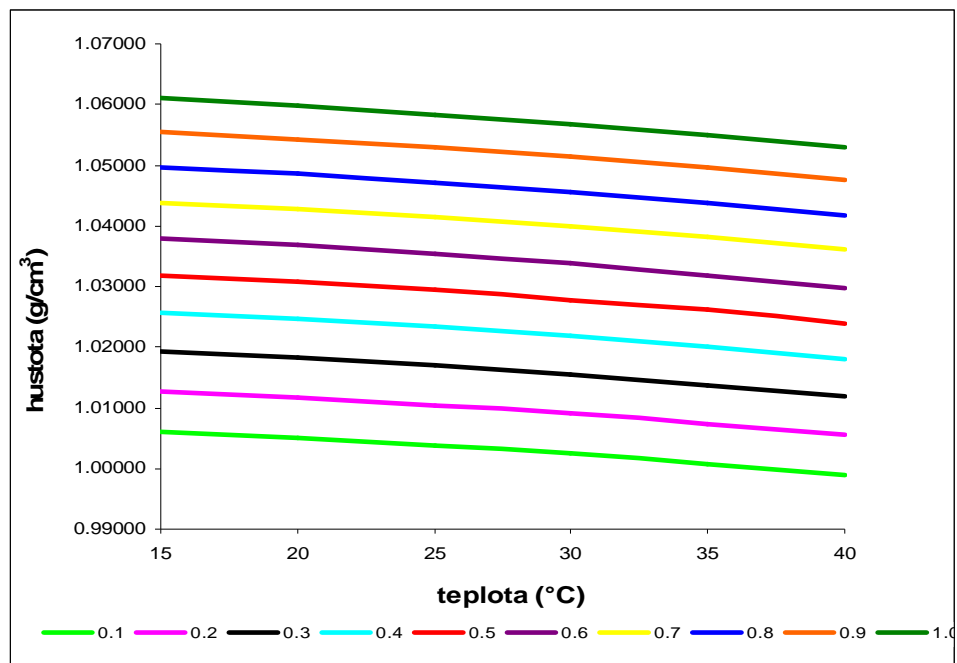
Tabulka 12: Regresní rovnice pro odhad hustoty z molální koncentrace roztoků
fruktosy při 20°C

m (mol/kg)	Rovnice regrese	R ²
0,1	$h_m = 1,007736 - 4,464286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 4,063571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,2	$h_m = 1,014879 - 4,235714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,303571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,3	$h_m = 1,021046 - 4,807143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,337857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9997
0,4	$h_m = 1,028068 - 4,548571 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,968 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,5	$h_m = 1,034808 - 4,442857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 7,952857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,6	$h_m = 1,041325 - 4,085714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,032286 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,7	$h_m = 1,047198 - 4,471429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 8,624286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,8	$h_m = 1,05359 - 4,171429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,122857 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,9	$h_m = 1,059233 - 4,407143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,0275 \cdot 10^{-4} \cdot T$	0,9998
1,0	$h_m = 1,065112 - 4,485714 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,071143 \cdot 10^{-4} \cdot T$	0,9997

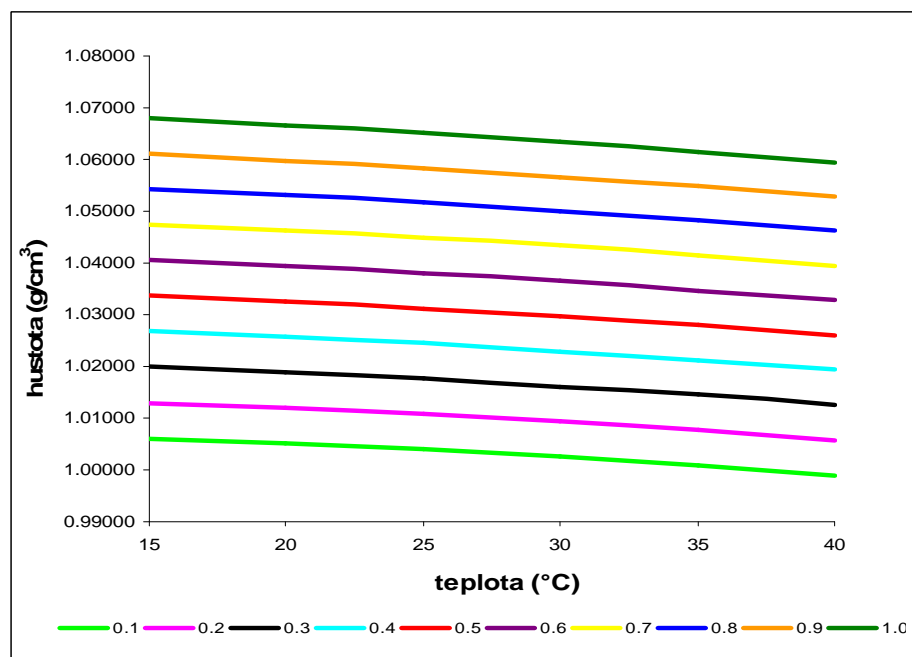
Tabulka 13: Regresní rovnice pro odhad hustoty z molální koncentrace roztoků
fruktosy při 20°C

m (mol/kg)	Rovnice regrese	R ²
0,1	$h_c = 1007801 - 4,5 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 3,872857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9998
0,2	$h_c = 1,015053 - 4,414286 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,155714 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,3	$h_c = 1,021526 - 5,707143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,55 \cdot 10^{-6} \cdot T$	0,9998
0,4	$h_c = 1,029239 - 4,721429 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,317857 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,5	$h_c = 1,036411 - 4,6 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,631429 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999
0,6	$h_c = 1,043499 - 4,642857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,784286 \cdot 10^{-5} \cdot T$	1,0000
0,7	$h_c = 1,051595 - 3,642857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,449 \cdot 10^{-4} \cdot T$	1,0000
0,8	$h_c = 1,05855 - 3,592857 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 1,515357 \cdot 10^{-4} \cdot T$	0,9999
0,9	$h_c = 1,064406 - 5,207143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 5,503571 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9998
1,0	$h_c = 1,071529 - 5,157143 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6,87 \cdot 10^{-5} \cdot T$	0,9999

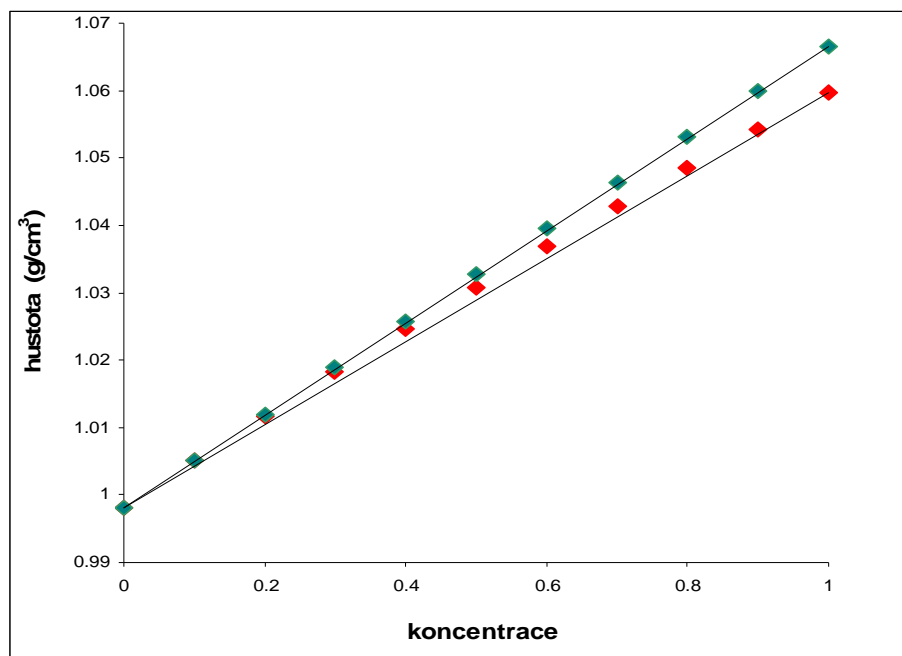
Obrázek 3: Vliv molality roztoků (mol/kg) glukosy na hustotu



Obrázek 4: Vliv molarity roztoků (mol/l) glukosy na hustotu



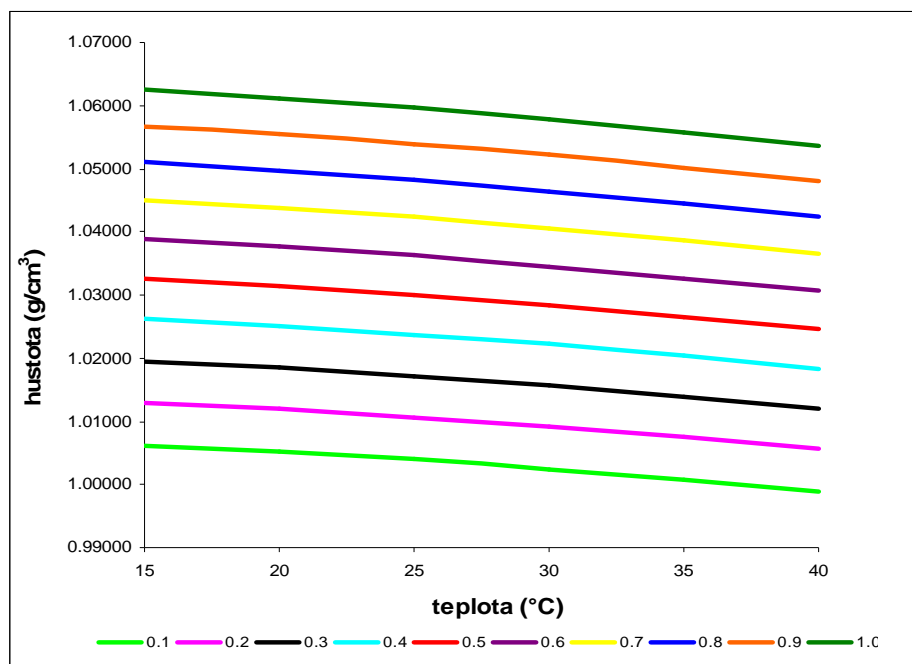
Obrázek 5: Vliv látkové koncentrace roztoků glukosy na hustotu při 20°C
(molární roztoky ◆, molální roztoky ◆)



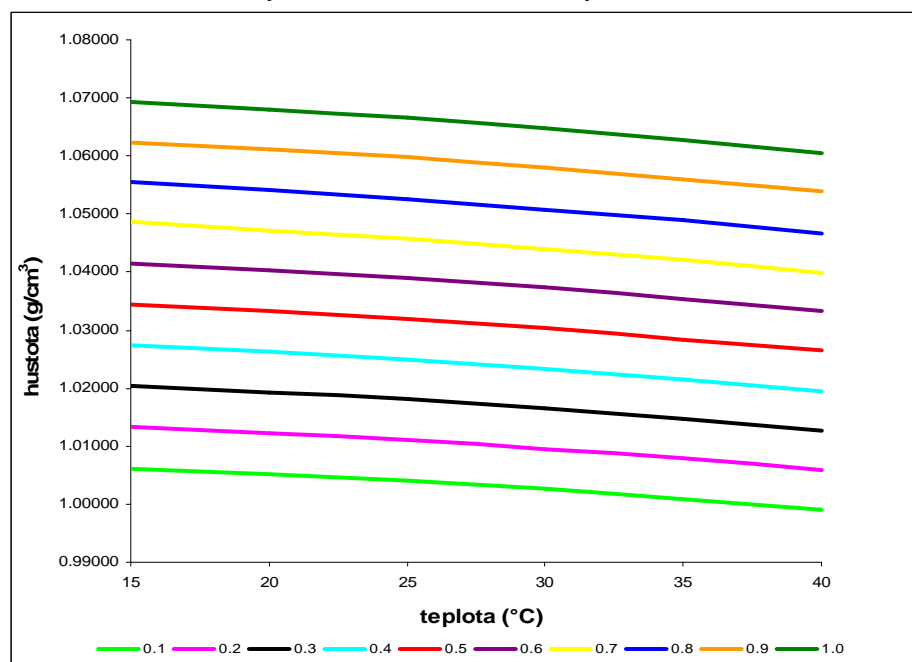
$$h_m = 0,061499 \cdot m + 0,999315 \quad (R^2 = 0,9990) \quad (12)$$

$$h_c = 0,68417 \cdot c + 0,998328 \quad (R^2 = 1,0000) \quad (13)$$

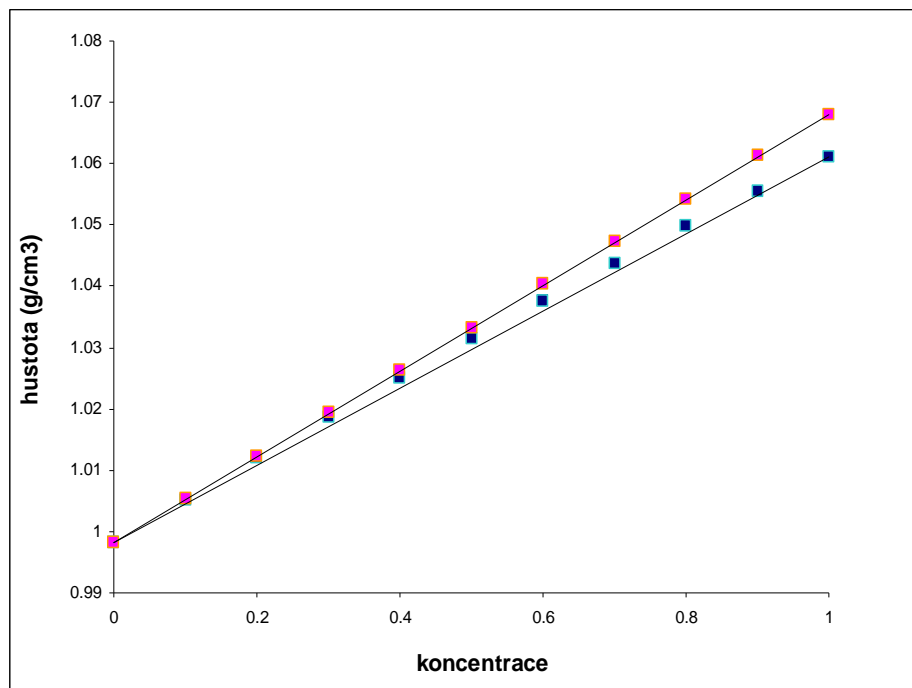
Obrázek 6: Vliv molality (mol/kg) roztoků fruktosy na hustotu



Obrázek 7: Vliv molarity (mol/l) roztoků fruktosy na hustotu



Obrázek 8: Vliv látkové koncentrace roztoků fruktosy na hustotu při 20°C
(molární roztoky ♦, molální roztoky ◆)



$$h_m = 0,62953 \cdot m + 0,999242 \quad (R^2 = 0,9990) \quad (14)$$

$$h_c = 0,6988 \cdot c + 0,998287 \quad (R^2 = 1,0000) \quad (15)$$

Tabulka 14: Data pro odhad molarity z molality roztoků glukosy

m (mol/kg)	navážka (g)	M (g)	h_m (g/ml)	V (ml)	c (mol/l)
0,1	18,016	1018,016	1,0051	1012,8948	0,0987
0,2	36,032	1036,032	1,0117	1024,0364	0,1953
0,3	54,048	1054,048	1,0182	1035,2194	0,2898
0,4	72,064	1072,064	1,0246	1046,3244	0,3823
0,5	90,08	1090,080	1,0307	1057,6257	0,4728
0,6	108,096	1108,096	1,0368	1068,7572	0,5614
0,7	126,112	1126,112	1,0428	1079,9009	0,6482
0,8	144,128	1144,128	1,0486	1091,1525	0,7332
0,9	162,144	1162,144	1,0542	1102,3608	0,8164
1,0	180,16	1180,160	1,0598	1113,5602	0,8980

Tabulka 15: Data pro odhad molality z molarity roztoků glukosy

c (mol/l)	navážka (g)	h_c (g/ml)	f	m (mol/kg)
0,1	18,016	1,0051	0,98710	0,101307
0,2	36,032	1,0120	0,97598	0,204923
0,3	54,048	1,0189	0,96482	0,310938
0,4	72,064	1,0258	0,95371	0,419416
0,5	90,08	1,0326	0,94256	0,530470
0,6	108,096	1,0395	0,93136	0,644221
0,7	126,112	1,0463	0,92020	0,760703
0,8	144,128	1,0531	0,90898	0,880105
0,9	162,144	1,0598	0,89767	1,002596
1,0	180,160	1,0666	0,88641	1,128149

Tabulka 16: Data pro odhad molarity z molality roztoků fruktosy

m (mol/kg)	navážka (g)	M (g)	hm (g/ml)	V (ml)	c (mol/l)
0,1	18,016	1018,016	1,0051	1012,8122	0,0987
0,2	36,032	1036,032	1,0119	1023,8300	0,1953
0,3	54,048	1054,048	1,0185	1034,8657	0,2899
0,4	72,064	1072,064	1,0251	1045,8528	0,3825
0,5	90,08	1090,080	1,0315	1056,8280	0,4731
0,6	108,096	1108,096	1,0376	1067,9270	0,5618
0,7	126,112	1126,112	1,0437	1078,9614	0,6488
0,8	144,128	1144,128	1,0497	1089,9551	0,7340
0,9	162,144	1162,144	1,0554	1101,1095	0,8174
1,0	180,160	1180,160	1,0612	1112,1058	0,8992

Tabulka 17: Data pro odhad molality z molarity roztoků fruktosy

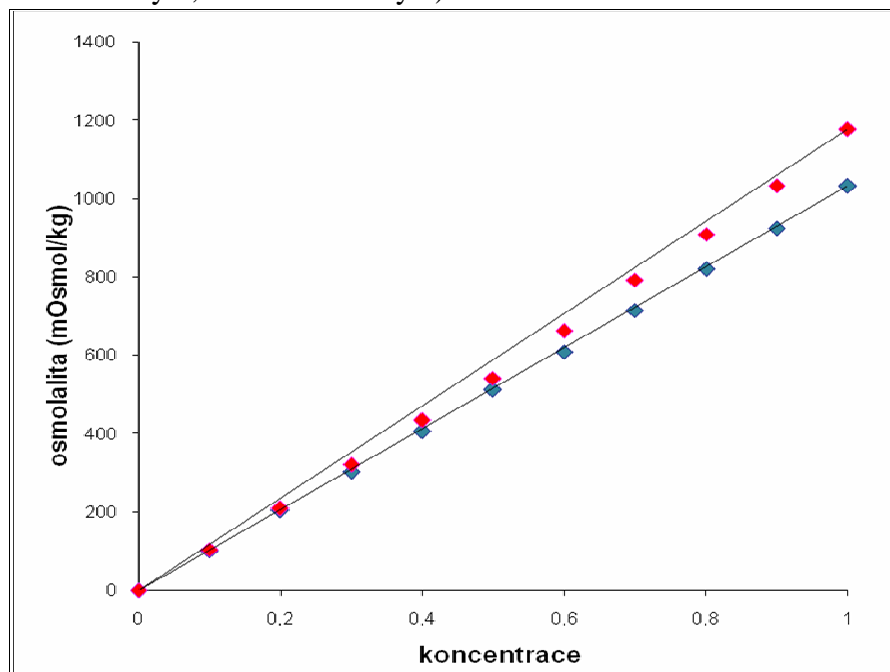
c (mol/l)	navážka (g)	h_c (g/ml)	f	m (mol/kg)
0,1	18,016	1,0052	0,98722	0,101294
0,2	36,032	1,0123	0,97623	0,204870
0,3	54,048	1,0193	0,96530	0,310785
0,4	72,064	1,0263	0,95422	0,419190
0,5	90,08	1,0333	0,94319	0,530115
0,6	108,096	1,0403	0,93220	0,643640
0,7	126,112	1,0472	0,92110	0,759959
0,8	144,128	1,0541	0,90993	0,879190
0,9	162,144	1,0612	0,89910	1,000999
1,0	180,160	1,0681	0,88793	1,12610

Tabulka 18: Osmolalita (mOsmol/kg) vodných roztoků glukosy a fruktosy v závislosti na molální (mol/kg) a molární koncentraci (mol/l); v závorce uvedeny hodnoty SD

Látková koncentrace	Glukosa		Fruktosa	
	(mol/kg)	(mol/l)	(mol/kg)	(mol/l)
0,1	101 (1,1)	104 (2,0)	102 (0,8)	101 (0,4)
0,2	204 (1,7)	209 (1,4)	204 (0,8)	204 (0,9)
0,3	302 (2,9)	320 (5,6)	305 (1,2)	310 (2,9)
0,4	405 (2,2)	433 (8,0)	406 (1,1)	414 (1,8)
0,5	511 (4,4)	541 (2,0)	508 (1,6)	528 (2,4)
0,6	608 (7,2)	662 (6,8)	605 (5,3)	639 (2,7)
0,7	714 (5,3)	792 (3,9)	700 (5,2)	756 (2,7)
0,8	820 (8,5)	908 (7,9)	804 (4,6)	909 (3,0)
0,9	924 (11,3)	1033 (13,8)	905 (4,0)	1035 (6,0)
1,0	1031 (10,0)	1176 (8,8)	1006 (6,0)	1166 (8,4)

Obrázek 9: Vliv koncentrace roztoků glukosy na osmolalitu

(molární roztoky ♦, molální roztoky ◆)

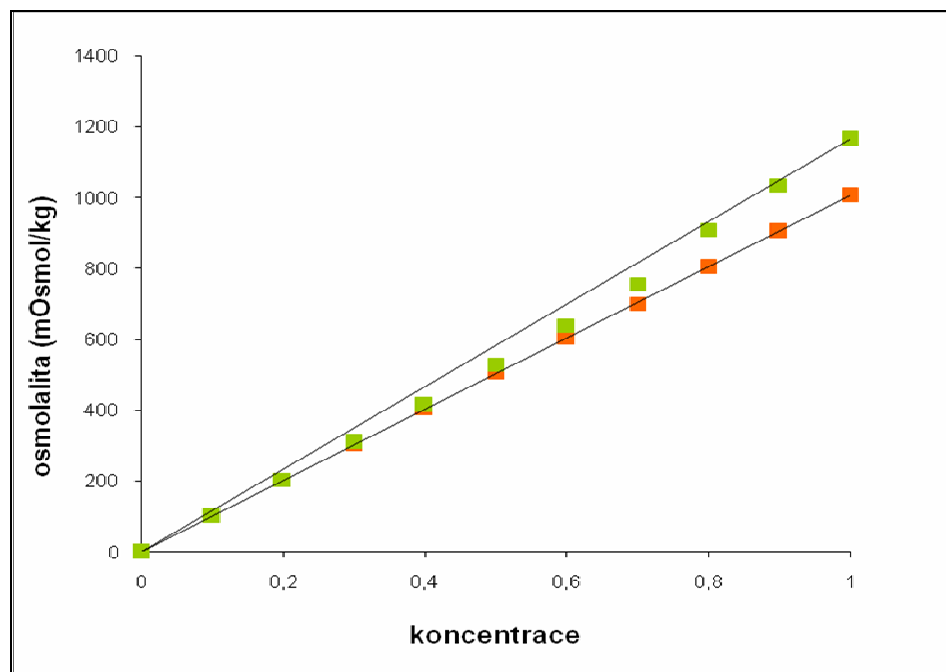


$$m_{os} = m \cdot 1029,577809 - 3,802614 \quad (R^2 = 0,9999) \quad (20)$$

$$m_{os} = c \cdot 1169,578027 - 23,179468 \quad (R^2 = 0,9984) \quad (21)$$

Obrázek 10: Vliv koncentrace roztoků fruktosy na osmolalitu

(molární roztoky \blacklozenge , molální roztoky \blacklozenge)



$$m_{os} = m \cdot 1003,051418 + 2,416718 (R^2 = 1,0000) \quad (22)$$

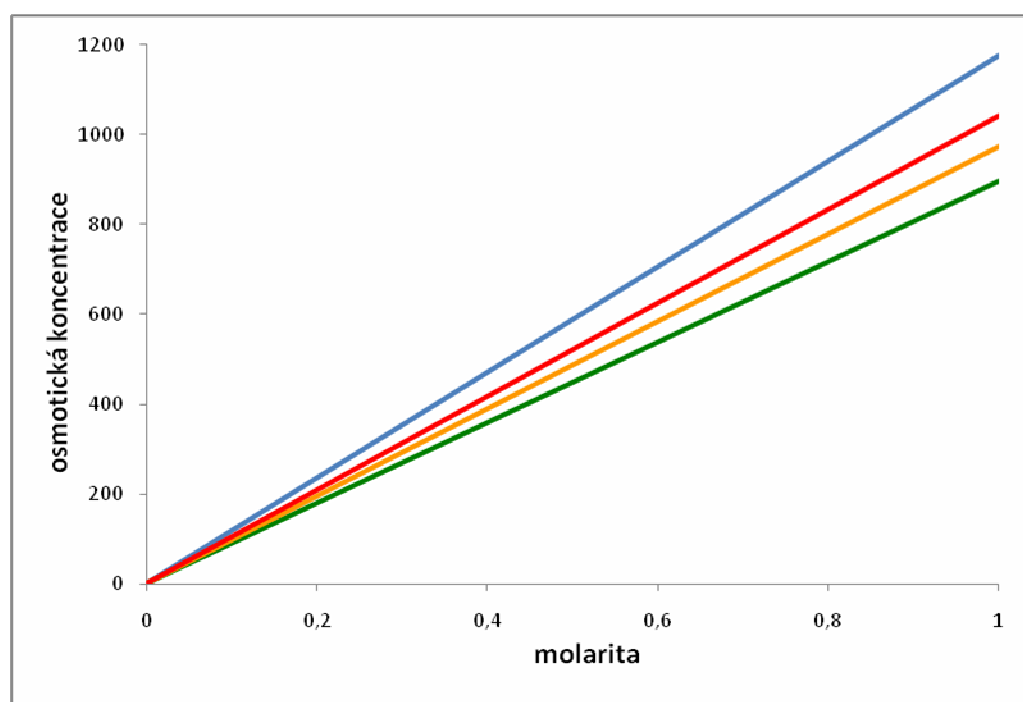
$$m_{os} = c \cdot 1163,434682 - 30,689286 (R^2 = 0,9965) \quad (23)$$

Tabulka 19: Porovnání osmolality (m_{os}) molárních roztoků glukosy s odhady osmolarity (c_{os}) z rovnic 6-8

c (mol/l)	m_{os} (mOsmol/kg)	Teoretická c_{os} (6) (mOsmol/l)	c_{os} (7) (mOsmol/l)	c_{os} (8) (mOsmol/l)
0,1	104	99	100	103
0,2	209	195	202	204
0,3	320	290	297	309
0,4	433	382	396	413
0,5	541	473	497	510
0,6	662	561	589	617
0,7	792	648	688	729
0,8	908	733	785	825
0,9	1033	816	880	927
1,0	1176	898	976	1042

Obrázek 11: Srovnání osmolality (mOsmol/kg) molárních roztoků glukosy s odhady osmolarity (mOsmol/l) z rovnic 6-8

(m_{os} —, teoretická c_{os} (6) —, c_{os} (7) —, c_{os} (8) —)

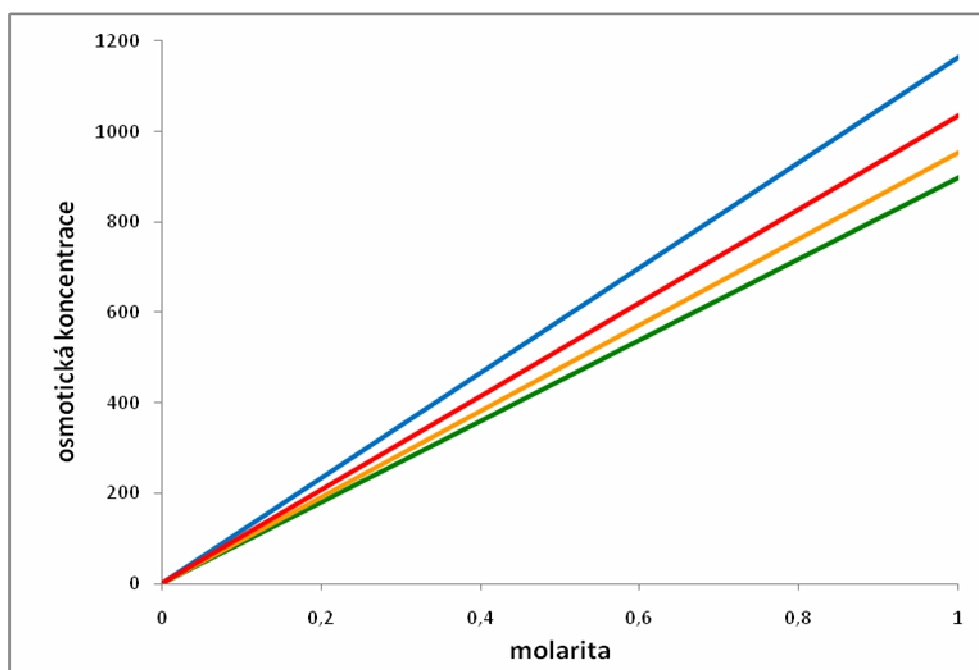


Tabulka 20: Porovnání osmolality (m_{os}) molárních roztoků fruktosy s odhady osmolarity (c_{os}) z rovnic 6-8

c (mol/l)	m_{os} (mOsmol/kg)	Teoretická $c_{os}(6)$ (mOsmol/l)	$c_{os}(7)$ (mOsmol/l)	$c_{os}(8)$ (mOsmol/l)
0,1	101	99	101	100
0,2	204	195	202	199
0,3	310	290	300	299
0,4	414	382	398	395
0,5	528	473	495	498
0,6	639	562	587	596
0,7	756	649	675	696
0,8	909	734	771	827
0,9	1035	817	863	931
1,0	1166	899	954	1035

Obrázek 12: Srovnání osmolality (mOsmol/kg) molárních roztoků fruktosy s odhady osmolarity (mOsmol/l) z rovnic 6-8

(m_{os} —, teoretická $c_{os}(6)$ —, $c_{os}(7)$ —, $c_{os}(8)$ —)



7 DISKUSE

Osmotický tlak určuje fyziologickou přijatelnost parenterálních roztoků. Jeho přesná znalost je nezbytná především pro velkoobjemová parenteralia – infuze. Nadměrná infuze hypertonické nebo hypotonické kapaliny by vedla k vážným zdravotním komplikacím. Osmotický tlak vyjadřuje osmotická koncentrace roztoku, která se uvádí jako osmolalita (mOsmol/kg) nebo osmolarita (mOsmol/l). Je požadováno, aby parenteralia byla označována osmolaritou (mOsmol/l). Osmolarita je vhodnější vyjádření osmotické koncentrace infuzí, protože jde o roztoky, které se aplikují objemově. U velmi zředěných roztoků ($< 0,1 \text{ mol/kg}$) je rozdíl mezi osmolalitou a osmolaritou zanedbatelný. Pro koncentrovanější roztoky je však převod mezi koncentracemi nutný.¹⁶ Na rozdíl od osmolality není možné osmolaritu měřit. Je však možné ji vypočítat podle vztahů uvedených v teoretické části, z molality, naměřené osmolality nebo molarity.

ČL 2009 označuje parenteralia teoretickou osmolaritou, neuvádí ale vztah pro výpočet osmolarity. V obecné části lékopisu⁸ je uveden výpočet pouze pro osmolalitu (viz. rovnice 4). V monografiích parenterálních přípravků je koncentrace rozpuštěných látek uvedena v molaritě. Měřená osmolalita však závisí na molalitě. Pro převod molality na molaritu je nutné znát objem roztoku, který se určí z koncentrace roztoku, jeho hmotnosti a hustoty.²⁰ V opačném případě k převodu musíme znát převodní faktor f , který se získá z koncentrace a hustoty roztoku. Znalost hustoty roztoku je tedy nezbytně nutná pro převod mezi molalitou a molaritou.

V této práci jsem studovala vliv teploty v rozmezí 15-40°C na hustotu roztoků dvou parenterálních látek, glukosy a fruktosy. Roztoky jsem připravovala v koncentraci 0,1-1,0 mol/l (molární) nebo mol/kg (molální). Průměrné hodnoty hustoty roztoků jsou uvedeny se směrodatnými odchylkami v tabulkách 6-9. Závislost hustoty roztoků glukosy na teplotě vyjadřují rovnice kvadratické regrese s koeficienty determinace v rozmezí 0,9999 – 1,0000.

Rovnice jsou uvedeny v tabulkách 10 a 11. Z rovnic je možné odhadnout hustotu roztoku o dané koncentraci, dosazením teploty. Analogicky byly vytvořeny rovnice kvadratické regrese pro roztoky fruktosy s koeficienty determinace v rozmezích 0,9997 – 1,0000, které jsou uvedeny v tabulkách 12 a 13. Vliv teploty na hustotu roztoků glukosy znázorňují obrázky 3 a 4, vliv teploty na hustotu roztoků fruktosy je na obrázcích 6 a 7. Výsledky byly v souladu s teoretickými poznatky.²¹

Vliv koncentrace roztoku (molarity a molality) na hustotu při 20°C je znázorněn na obrázku 5 pro glukosu a na obrázku 8 pro fruktosu. Z obrázků vyplývá, že hustota je přímo úměrná koncentraci. Zjištěná hustota molárních roztoků byla vyšší, neboť roztok, připravený v molární koncentraci (mol/l), je koncentrovanější než roztok připravený v molální koncentraci (mol/kg). Odhad hustoty z molální nebo molární koncentrace roztoků je možný z rovnic lineární regrese (rovnice 12-15).

U roztoků glukosy i fruktosy připravených v 0,1 -1,0 molální (mol/kg) nebo molární (mol/l) koncentraci jsem měřila osmolalitu (m_{os}). Průměrné výsledky se směrodatnými odchylkami jsou uvedeny v tabulce 18. Z této tabulky je zřejmé, že hodnoty osmolality měřených roztoků připravovaných v molární koncentraci jsou vyšší než osmolalita roztoků připravených v molální koncentraci. To vyplývá ze skutečnosti, že při stejném objemu jsou molární roztoky koncentrovanější než molální.¹⁹ Vliv koncentrace na osmolalitu je znázorněn na obrázcích 9 a 10.

K vyjádření osmotické koncentrace parenterálních infusí je doporučena osmolarita. Osmolaritu však nelze měřit a je nutný její odhad. K odhadu osmolarity byly publikovány různé metody. Nejjednodušší je odhad pomocí vztahu (6), kde se osmolarita určí násobením molarity roztoku počtem iontů, které vznikly v roztoku disociací.⁸ Pro neelektrolyty je tedy molarita rovna osmolaritě. K odhadu osmolarity podle vztahu (6) byly využity hodnoty molarity, které jsou v lékopise doporučeny k označení koncentrace parenterálních infuzí. Vztah (8) pro výpočet osmolarity je založený na základě

výpočtu koncentrace vody v roztoku z jeho hustoty a koncentrace.¹⁹ K výpočtu byly opět využity průměrné hodnoty hustoty molárních roztoků při 20°C.

Další metodou odhadu osmolarity je pomocí rovnice (7), kterou doporučuje USP.¹⁵ Tento vztah však vyžaduje určení V_g a hustoty roztoku. Pro studované látky byly k výpočtu využity průměrné hodnoty hustoty molárních roztoků při 25°C. Hodnoty V_g byly určeny postupem, uvedeným v části 5.7. Obě látky mají stejnou molární hmotnost 180,16 g/mol, proto byla průměrná hodnota V_g zjištěná pro glukosu 0,62 (ml/g) stejná jako pro fruktosu 0,62 (ml/g).

Výsledky porovnání odhadů osmolarity (mOsmol/l) podle rovnic 6 -8 s naměřenými hodnotami osmolality (mOsmol/kg) jsou ilustrovány v tabulce 19 a 20 a na obrázku 11 a 12. Do látkové koncentrace cca 0,2 mol/kg byly rozdíly mezi osmolalitou a teoretickou osmolaritou (rovnice 6) cca 10 mOsmol/kg, s rostoucí koncentrací se však zvyšovaly. Nejpřesnější odhad osmolarity umožňuje vztah (8), který využívá vyjádření koncentrace vody v roztoku, připraveném v molární koncentraci. K odhadu je nutné znát hustotu roztoku.

8 ZÁVĚRY

1) Závislost hustoty na teplotě pro jednotlivé roztoky připravované v molární koncentraci v rozsahu 0,1-1,0 (mol/l), lze popsat obecnou kvadratickou rovnicí:

$$h_c = k_c + k_1 \cdot T^2 + k_2 \cdot T \quad (24)$$

kde k_c , k_1 , k_2 jsou parametry regresní rovnice pro aktuální experimentální uspořádání.

Závislost hustoty na teplotě pro roztoky v molální koncentraci 0,1-1,0 (mol/kg), popisuje obecná kvadratická rovnice:

$$h_m = k_m + k_3 \cdot T^2 + k_4 \cdot T \quad (25)$$

kde k_m , k_3 , k_4 jsou parametry regresní rovnice pro aktuální experimentální uspořádání.

2) Při teplotě 20°C je hustota přímo úměrná molaritě i molalitě.

3) Převod molarity na molalitu vyžaduje určení konverzního faktoru f . Ten lze vypočítat odečtením množství rozpuštěné látky od hustoty roztoku.

Pro roztoky glukosy lze k převodu při teplotě 20°C použít rovnici lineární regrese (26) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9989$:

$$m = 1,126889 \cdot c - 0,019551 \quad (26)$$

Pro roztoky fruktosy lze k převodu při teplotě 20°C použít rovnici lineární regrese (27) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9989$:

$$m = 1,125057 \cdot c - 0,019233 \quad (27)$$

4) Převod molality na molaritu vyžaduje výpočet objemu roztoku jako podílu celkové hmotnosti roztoku a hustoty roztoku.

Pro roztoky glukosy lze k převodu při teplotě 20°C použít rovnici lineární regrese (28) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9991$

$$c = 0,897309 \cdot m + 0,14627 \quad (28)$$

Pro roztoky fruktosy lze k převodu při teplotě 20°C použít rovnici lineární regrese (29) s koeficientem determinace $R^2 = 0,9991$:

$$c = 0,898545 \cdot m + 0,14427 \quad (29)$$

5) Ze tří studovaných postupů odhadu osmolarity je nejvhodnější rovnice (8), založená na určení osmolarity z naměřené osmolality, z hustoty roztoků a obsahu látky v roztoku.

9 SOUHRN

Koncentrace rozpuštěných látek v parenterálních infuzích se vyjadřuje jako molarita. Z terapeutického hlediska je důležitá také znalost osmotické koncentrace. Podle lékopisu musí být infuze označovány hodnotou osmolarity. Osmolaritu však nelze měřit. Měřením na osmometru lze získat osmolalitu, která závisí na molalitě. Pro vzájemný převod molality na molaritu a naopak je nutná znalost hustoty roztoku. K převodu molarity na molalitu je potřeba určit konverzní faktor f . V opačném případě je potřeba zjistit objem roztoku. V této práci byla měřena hustota roztoků glukosy a fruktosy v molální a molární koncentraci v rozsahu 0,1-1,0 mol/kg resp. mol/l při teplotě 15 - 40°C. Byly generovány rovnice pro vzájemný převod mezi molalitou a molaritou. Naměřené hodnoty osmolality byly porovnány s hodnotami osmolarity získanými třemi doporučenými postupy. Nejpřesnější odhad poskytuje rovnice (8) využívající obsah vody v roztoku.

10 SUMMARY

Solutes concentration is described by molarity in parenteral infusions. The knowledge of the osmotic concentration is also important from the therapeutic point of view. According to the Pharmacopoeia, each infusion has to be characterised by a value of its osmolarity. However, osmolarity cannot be measured. Measurement using osmometer gives osmolality, which relates to molality. The solution density is needed to perform conversion of molality to molarity and vice versa. To convert molarity to molality, the conversion factor f is needed to be defined. In case of the conversion of molality to molarity, measurement of the solution volume is needed. In this thesis, density of the solutions of glucose and fructose were measured in temperature range of 15-40°C, both were prepared in molal concentration and molar concentration in range 0,1 - 1,0 mol/kg and/or mol/l, respectively. The equations for mutual conversion between molality and molarity were generated. The measured osmolality values were compared with the values of osmolarity estimated using three recommended methodes. Equation (8), which uses the water content in the solution, gave the most accurate estimation of osmolarity.

11 POUŽITÁ LITERATURA

- 1 JABOR, A. (Ed.): *Vnitřní prostředí*. 2008, Grada, Praha, 530 s., ISBN 978-80-247-1221-5
- 2 SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A.: *Atlas fyziologie člověka*. 6.vydání, 2004, Grada, Praha, 435 s., ISBN 80-247-0630-X
- 3 LINCOVÁ, D., FARGHALI, H.(Eds): *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2.vydání, 2007, Galén, Praha, 672 s., ISBN 978-80-7262-373-0, FENDRICH, Z.,: Arteriální hypertenze a její terapie, s. 260
- 4 LORD, R. C. C.: Osmosis, osmometry, and osmoregulation, *Postgrad. Med. J.*, 1999, 75, s. 67-73.
- 5 WINFIELD, A. J., RICHARDS, R. M. E. (Eds): *Pharmaceutical practice*. 2004, Churchill Livingstone, Edinburgh, 523 s., ISBN 0-443-05729-X, CHAPMAN, D. G.: *Parenteral products*. s. 236-253.
- 6 KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. (Eds): *Technologie léků*, 3. vydání, 2006, Galén, Praha, 399 s., ISBN 80 7262 423 7, CHALABALA, M., RABIŠKOVÁ, Z., CHALUPOVÁ, Z., et al.: *Léky jako aplikační systémy*. s. 248-275.
- 7 BAUER, K. H., FRÖMMING, K. H., FÜHRER, C. (Eds): *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 7.vydání, 2002, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 486 s., ISBN 3-8047-1825-6
- 8 Český lékopis 2009, 2009, Grada, Praha, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7
- 9http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Osmotic_pressure_on_blood_cells_diagram.svg#file (19.2.2010)
- 10 MEYER, B. K., NI, A., HU, B., SHI, L.: Antimicrobial preservative use in parenteral products: Past and present, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, Vol 96, s. 3155-3167
- 11 SWARBRICK, J., (Ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 3, 3rd Ed., 2002, Informa Healthcare USA, Inc., New York, s. 5536.

-
- ISBN: 0 8493 9394 9. Nema, S., Brendel, R. J., Washkuhn, R. J.: *Excipients: Parenteral Dosage Forms and Their Role*, s. 1622 - 1645
- 12 FLOYD, A. G.: TOP ten considerations in the development of parenteral emulsions, *PSST*, 1999, s. 134-143
- 13 ROUBÍK, K.: *Fyzikální chemie pro biomedicínké inženýrství*, 2007, Nakladatelství ČVUT, Praha, 145 s., ISBN 8001037886
- 14 DEARDORFF, D. L.: Osmotic strength, osmolality, and osmolarity, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1980, 37: s. 504 - 509.
- 15 USP 30, NF 25. volume 1, Rockville, Maryland, 2007, 1248 s., ISBN: 1-8897-8847-3, «785» *Osmolality and Osmolarity*. s. 315-316.
- 16 TROY, D. B. (Ed.): *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 2393 s., ISBN 0-7817-4673-6. REICH, I., POON, Y. C., SUGITA, T. E.: *Tonicity, Osmoticity, Osmolality and Osmolarity*, s. 246-249
- 17 Dokumentace k automatickému semi-microosmometru Knauer
- 18 <http://qesnet.com/default.asp?contentID=582> (23.2.2010)
- 19 MURTY, B. S. R., KAPOOR, J. N., DELUCA, P. P.: Compliance with USP osmolarity labeling requirements, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1976, 33, s. 546-551.
- 20 ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Conversion between osmolality and osmolarity of infusion solutions. *Sci. Pharm.*, 2009, 77 (4), s. 817-826.
- 21 KOTLÍK, B., LANK, V., RŮŽIČKOVÁ, K., VONDRA, M., VOŠICKÝ, Z., (Eds): *Matematické, fyzikální, chemické tabulky pro SŠ a nižší ročníky víceletých gymnázií*, 2007, Fragment, Praha, 287 s., ISBN 978-80-7200-521-5